

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny Barbary Anny Kicel-Wesołowskiej pt.: „Ocena aktywności fagocytarnej i bakteriobójczej płytek krwi noworodków urodzonych „blisko terminu porodu”.

Lekarz medycyny, Barbara Anna Kicel-Wesołowska, jako główny cel swoich badań określiła ocenę aktywności fagocytarnej i bakteriobójczej płytek krwi u noworodków. Rola płytek krwi w mechanizmach obronnych jest mało poznana. Także mimo postępu w perinatologii większość badań analizuje znaczenia płytek krwi w procesach hemostazy, a wiedza na temat zdolności obronnych trombocytów jest szczątkowa.

Przedmiotem zainteresowania się doktorantki były noworodki urodzone blisko terminu porodu, tzw. „późne wcześniaki”. „Późne wcześniaki” są szczególnie narażone na infekcje z powodu niedojrzałych mechanizmów odpornościowych. Uzyskane wyniki badań zostały porównane z grupą kontrolną zdrowych noworodków donoszonych. Badania zostały wykonane na krwi pępowinowej, u noworodków bez cech infekcji. Temat pracy jest bardzo oryginalny i interesujący.

Przedstawiona do recenzji praca jest 146 stronicowym opracowaniem, spełniającym od strony redakcyjnej wszelkie wymogi obowiązujące dla tego rodzaju monografii.

Rozprawa składa się ze wstępu, założeń i celów pracy stanowiących uzasadnienie podjęcia badań, opisu materiału i metodyki badań, przedstawienia wyników oraz przeprowadzonej dyskusji i wniosków. Ponadto zawiera spis piśmiennictwa w odpowiednim stosunku prac archiwalnych do aktualnych doniesień. Znaczny odsetek stanowią publikacje z ostatnich kilku lat. Doktorantka podaje piśmiennictwo w kolejności cytowań. Praca zawiera także streszczenia w języku polskim i angielskim.

Praca ilustrowana jest 27 tabelami, 91 rycinami i jednym kołowym wykresem. Załączone elementy grafiki zawierają głównie wyniki badań. Są one przejrzyste, jasno opisane i w związku z tym ułatwiają ocenę poszczególnych części pracy.

Wprowadzenie stanowi gruntowny opis morfologii i ultrastruktury płytek krwi, metabolizmu i mechanizmów aktywacji płytek, odporności swoistej i nieswoistej u noworodków, charakterystyki klinicznej „późnych wcześniaków”, częstości i przyczyn występowania porodów blisko terminu w Polsce i na świecie. We wstępie pracy doktorantka opisała także sP-selektynę jako markera aktywacji płytek i interleukinę -6 (IL -6), którą oznaczała w celu diagnostyki infekcji. W ocenie morfologii uwzględniona została liczba płytek krwi, ponieważ spadek ich liczby występuje w przebiegu zakażenia, może też być związany z niedojrzałością noworodka.

Następnie szczegółowo zostały opisane metody badań aktywności fagocytarnej i bakteriobójczej płytek krwi, aktywności bakteriobójczej osocza oraz oznaczenia osoczowej P-selektyny i cytokiny IL-6 metodą ELISA. Zdolności żerne płytek krwi określał procent płytek fagocytujących i wskaźnika fagocytarnego.

Doktorantka badała noworodki, które w chwili urodzenia miały różną dojrzałość biologiczną, różną masę ciała i płeć. Badania zostały zaplanowane starannie, w sposób bardzo dobrze przemyślany. Sposób opisywania zagadnień dotyczących budowy i właściwości płytek krwi noworodków świadczy o znacznej wiedzy doktorantki na ten temat.

Doktorantka jasno sprecyzowała cel pracy, którym było zbadanie w warunkach in vitro zdolności płytek krwi do pochłaniania i zabijania bakterii *Staphylococcus aureus* u noworodków urodzonych blisko porodu.

W rozdziale „Materiał i metody” autorka przedstawiła grupę 140 noworodków, które zostały podzielone na wcześniaki i noworodki donoszone, zdrowe, obu płci. Kryteria włączenia i wyłączenia badanych noworodków zostały ściśle określone. Z badań słusznie zostały wykluczone noworodki z potwierdzoną klinicznie i laboratoryjnie infekcją wrodzoną oraz noworodki matek, które w trakcie ostatnich 10 dni trwania ciąży otrzymywały leki antyagregacyjne i przeciwplatekcyjne lub płytki krwi.

Warto podkreślić, że badania płytek krwi są nieraz utrudnione z powodu konieczności szybkiego dostarczenia krwi do laboratorium. Doktorantce udało się włączyć do badań grupę 66 noworodków urodzonych przedwcześnie między 34 a 36 tygodniem ciąży i grupę 74 noworodków zdrowych, urodzonych w terminie porodu. Brak jest tylko informacji o charakterze odsetka porodów naturalnych i cięć cesarskich.

Ponieważ oznaczano nie tylko aktywność bakteriobójczą płytek, ale i aktywność bakteriobójczą osocza uważam, że powinno to być uwzględnione w tytule pracy. Badania przeprowadzono w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w sposób bardzo wnikliwy. Liczba przeanalizowanych danych jest imponująca. Rozdział „Wyniki badań” został przedstawiony w sposób bardzo szczegółowy, a jednocześnie przejrzysty i czytelny. Umieszczone w tekście zarówno ryciny oraz tabele, ułatwiają percepcję wielu danych stanowiących treść badania naukowego. Szczególnie interesująca jest analiza korelacji między poszczególnymi wskaźnikami. Podsumowując ten fragment recenzent pragnie podkreślić istotną wartość poznawczą prezentowanych przez doktorantkę wyników, interesujących, jasno przedstawionych i stanowiących czytelne tło do dyskusji.

Kolejny rozdział pracy zatytułowany „Dyskusja” jest ciekawy pod względem sposobu prowadzenia analizy porównawczej uzyskanych przez siebie wyników z bardzo nielicznymi danymi przedstawionymi w piśmiennictwie. Rozdział ten świadczy nie tylko o dużej wiedzy doktorantki, ale także o zdolności analitycznego myślenia i właściwego wyciągania wniosków. Dyskusja liczy 28 stron i kończy się podsumowaniem całości dyskusji.

W rozdziale „Wnioski” doktorantka wymienia 9 wniosków, w tym 2 ważne implikacje kliniczne. Z przeprowadzonych badań wynika, że „późne wcześniaki” mają niższą liczbę płytek krwi PLT i niższą aktywność bakteriobójczą osocza, co może świadczyć o słabszej odporności nieswoistej w porównaniu do noworodków donoszonych.

Obie grupy noworodków miały podobne właściwości fagocytarne i bakteriobójcze płytek krwi. Okazało się, że wraz ze wzrostem wieku płodowego i masy ciała urodzeniowej noworodków wzrasta aktywność bakteriobójcza osocza. Im wyższa była masa ciała, tym bardziej wzrastały właściwości fagocytarne płytek krwi. Nie było statystycznie istotnych różnic badanych właściwości płytek w zależności od płci noworodków, ale noworodki płci żeńskiej miały wyższą aktywność bakteriobójczą osocza.

Doktorantka sformułowała wniosek niezwykle istotny w praktyce klinicznej. Płytki krwi powinny być oceniane nie tylko jako element układu hemostazy, ale również odporności nieswoistej u noworodków, zwłaszcza urodzonych przedwcześnie. U noworodków z małopłytkowością, która częściej występuje u wcześniaków, należy spodziewać się, że obniżona liczba płytek krwi może spowodować skutki kliniczne w postaci nie tylko zaburzeń hemostazy (krwawień, szczególnie do ośrodkowego układu nerwowego), ale i zdolności do zwalczania infekcji. Może to mieć wpływ na podjęcie przez neonatologa decyzji o antybiotykoterapii. Autorka, jako praktykujący lekarz położnik uważa też, że należy ściśle analizować wskazania do przedwczesnego rozwiązywania ciąży, nawet blisko terminu porodu, jeśli nie ma ku temu bezwzględnych, medycznych przesłanek. Wynika to z faktu zmniejszonych zdolności obronnych „późnych wcześniaków” przed infekcją. Według jej badań zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszona aktywności bakteriobójcza osocza i niższe stężenia osoczowej P-selektyny u noworodków urodzonych blisko terminu porodu, może wpływać na upośledzenie funkcji neutrofilii i monocytów w zwalczaniu infekcji. Jest to wniosek niezwykle istotny ze względu na fakt, że porody blisko terminu często odbywają się drogą elektywnego cięcia cesarskiego i że „późne wcześniaki” stanowią ok. 70% wszystkich przypadków wcześniactwa.

Streszczenie pracy jest niezwykle treściwe i oddaje w znakomity sposób całość pracy doktorskiej.

W podsumowaniu należy stwierdzić, iż doktorantka opracowała w interesujący sposób problem udziału płytek krwi w odporności nieswoistej zarówno noworodków donoszonych, jak i urodzonych przedwcześnie poprzez oznaczanie właściwości fagocytarnych i bakteriobójczych płytek krwi. Z uwag redakcyjnych zwróciłbym uwagę na niewłaściwie zapisanie przez program komputerowy liczby, cytuję „1 000 kolejno licznych komórek” na stronie 46. Praca wyróżnia się nowatorskim podejściem do zagadnienia, napisana jest poprawnie stylistycznie i wskazuje na dojrzały sposób przedstawiania wyników uzyskanych w drodze badań naukowych, zasługuje zatem na dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego, o co zwracam się uprzejmie do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dr hab. n. med. Zbigniew Kamocki

Dr hab. n. med.
Zbigniew Krzywicki Kamocki
specjalista chirurg
4006601

Białystok, 08 czerwca 2018 roku.